Anexa 3

Conduita în sarcina cu incompatibilitate în sistem Rh

Cuprins

1 Introducere
2 Scop
3 Metodologie de elaborare
3.1 Etapele procesului de elaborare
3.2 Principii
3.3 Data reviziei
4 Structură
5 Evaluare şi diagnostic
5.1 Evaluarea riscului izoimunizării pe parcursul sarcinii
6 Conduită
6.1 Conduita în sarcina cu incompatibilitate în sistem Rh
6.1.1 Conduita în sarcina cu incompatibilitate şi fără izoimunizare în sistem Rh
6.1.2 Conduita în sarcina cu incompatibilitate şi izoimunizare în sistem Rh
6.2 Profilaxia izoimunizării in sistem Rh
7 Urmărire şi monitorizare
8 Aspecte administrative
9 Bibliografie
Anexe
3.1. Grade de recomandare şi nivele ale dovezilor
3.2. Vaccinuri pentru profilaxia izoimunizării Rh
3.3. Valoarea Velocităţii sistolice maxime pe artera cerebrală medie în funcţie de vârsta gestaţională şi corelaţia cu MoM

Precizări

Ghidurile clinice pentru Obstetrică şi Ginecologie sunt elaborate cu scopul de a asista personalul medical pentru a lua decizii în îngrijirea pacientelor cu afecţiuni ginecologice şi obstetricale. Ele prezintă recomandări de bună practică medicală clinică bazate pe dovezi publicate, pentru a fi luate în considerare de către medicii obstetricieni/ginecologi şi de alte specialităţi, precum şi de celelalte cadre medicale implicate în îngrijirea pacientelor cu afecţiuni ginecologice şi obstetricale.

Deşi ghidurile reprezintă o fundamentare a bunei practici medicale bazate pe cele mai recente dovezi disponibile, ele nu intenţionează să înlocuiască raţionamentul practicianului în fiecare caz individual. Decizia medicală este un proces integrativ care trebuie să ia în considerare circumstanţele individuale şi opţiunea pacientului, precum şi resursele, caracterele specifice şi limitările instituţiilor de practică medicală. Se aşteaptă ca fiecare practician care aplică recomandările în scopul diagnosticării, definirii unui plan terapeutic sau de urmărire, sau al efectuării unei proceduri clinice particulare să utilizeze propriul raţionament medical independent în contextul circumstanţial clinic individual, pentru a decide orice îngrijire sau tratament al pacientei în funcţie de particularităţile acesteia, opţiunile diagnostice şi curative disponibile.

Instituţiile şi persoanele care au elaborat acest ghid au depus eforturi pentru ca informaţia conţinută în ghid să fie corectă, redată cu acurateţe şi susţinută de dovezi. Dată fiind posibilitatea erorii umane şi/sau progresele cunoştinţelor medicale, ele nu pot şi nu garantează că informaţia conţinută în ghid este în totalitate corectă şi completă. Recomandările din acest ghid clinic sunt bazate pe un consens al autorilor privitor la abordările terapeutice acceptate în momentul actual. În absenţa dovezilor publicate, ele sunt bazate pe consensul experţilor din cadrul specialităţii. Totuşi, ele nu reprezintă în mod necesar punctele de vedere şi opiniile tuturor clinicienilor şi nu le reflecta in mod obligatoriu pe cele ale Grupului Coordonator.

Ghidurile clinice, spre diferenţă de protocoale, nu sunt gândite ca directive pentru un singur curs al diagnosticului, managementului, tratamentului sau urmăririi unui caz, sau ca o modalitate definitivă de îngrijire a pacientului. Variaţii ale practicii medicale pot fi necesare pe baza circumstanţelor individuale şi opţiunii pacientului, precum şi resurselor şi limitărilor specifice instituţiei sau tipului de practică medicală. Acolo unde recomandările acestor ghiduri sunt modificate, abaterile semnificative de la ghiduri trebuie documentate în întregime în protocoale şi documente medicale, iar motivele modificărilor trebuie justificate detaliat.

Instituţiile şi persoanele care au elaborat acest ghid îşi declină responsabilitatea legală pentru orice inacurateţe, informaţie percepută eronat, pentru eficacitatea clinică sau succesul oricărui regim terapeutic detaliat în acest ghid, pentru modalitatea de utilizare sau aplicare sau pentru deciziile finale ale personalului medical rezultate din utilizarea sau aplicarea lor. De asemenea, ele nu îşi asumă responsabilitatea nici pentru informaţiile referitoare la produsele farmaceutice menţionate în acest ghid. În fiecare caz specific, utilizatorii ghidurilor trebuie să verifice literatura de specialitate specifică prin intermediul surselor independente şi să confirme că informaţia conţinută în recomandări, în special dozele medicamentelor, este corectă.

Orice referire la un produs comercial, proces sau serviciu specific prin utilizarea numelui comercial, al mărcii sau al producătorului, nu constituie sau implică o promovare, recomandare sau favorizare din partea Grupului de Coordonare, a Grupului Tehnic de Elaborare, a coordonatorului sau editorului ghidului faţă de altele similare care nu sunt menţionate în document. Nici o recomandare din acest ghid nu poate fi utilizată în scop publicitar sau în scopul promovării unui produs.

Opiniile susţinute în această publicaţie sunt ale autorilor şi nu reprezintă în mod necesar opiniile Fondului ONU pentru Populaţie sau ale Agenţiei Elveţiene pentru Cooperare şi Dezvoltare.

Toate ghidurile clinice sunt supuse unui proces de revizuire şi actualizare continuă. Cea mai recentă versiune a acestui ghid poate fi accesată prin Internet la adresa www.ghiduriclinice.ro.

Ghidurile clinice pentru obstetrică şi ginecologie au fost realizate cu sprijinul tehnic şi financiar al UNFPA, Fondul ONU pentru Populaţie şi al Agenţiei Elveţiene pentru Cooperare şi Dezvoltare, în cadrul proiectului RoNeoNat.

Grupul de Coordonare a elaborării ghidurilor

Comisia Consultativă de Obstetrică şi Ginecologie a Ministerului Sănătăţii Publice
Profesor Dr. Gheorghe Peltecu, preşedinte
Profesor Dr. Radu Vlădăreanu, secretar
Comisia de Obstetrică şi Ginecologie a Colegiului Medicilor din România
Profesor Dr. Vlad I. Tica, preşedinte
Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România
Profesor Dr. Florin Stamatian, preşedinte
Casa Naţională de Asigurări de Sănătate
Dr. Roxana Radu, reprezentant

Preşedinte – Profesor Dr. Florin Stamatian
Co-preşedinte – Profesor Dr. Gheorghe Peltecu
Secretar – Profesor Dr. Radu Vlădăreanu

Membrii Grupului Tehnic de Elaborare a ghidului

Coordonator
Profesor Dr. Gheorghe Peltecu

Scriitor
Dr. Laura Giurcăneanu

Membri
Profesor Dr. Dimitrie Nanu
Dr. Ilinca Gussi
Dr. Mircea Preda
Dr. Doina Mihăilescu

Integrator
Dr. Alexandru Epure

Evaluatori externi

Profesor Dr. Bogdan Marinescu
Profesor Dr. Radu Vlădăreanu

Abrevieri

i.m.	intramuscular
i.v.	intravenos
MoM	multiplii de median
µg	micrograme
ml	mililitru
UI	unităţi internaţionale
OG	obstetrică-ginecologie
Trim	trimestru

1 INTRODUCERE

Izoimunizarea Rh pe parcursul sarcinii poate să apară când o pacientă cu Rh negativ este purtătoarea unei sarcini cu făt Rh pozitiv.

Înainte de introducerea imunoglobulinei Anti D pentru profilaxia izoimunizării din timpul sarcinii, boala hemolitică a nou-născutului afecta 9-10 % din sarcini şi reprezenta o cauză majoră de mortalitate şi morbiditate perinatală. [1, 2]

Administrarea vaccinului anti D a scăzut semnificativ incidenţa complicaţiilor (anemia hemolitică a nou-născutului, hidopsul fetal). Totuşi, izoimunizarea Rh rămâne o problemă importantă, continuând să afecteze ~ 2% din sarcini.[3]

Ghidul clinic pentru obstetrică şi ginecologie pe tema incompatibilităţii în sistemul Rh este conceput la nivel naţional.

Ghidul clinic pentru obstetrică şi ginecologie pe tema conduitei în sarcina cu incompatibilitate în sistemul Rh precizează standardele, principiile şi aspectele fundamentale ale conduitei particularizate unui caz concret clinic, care trebuie respectate de practicieni indiferent de nivelul unităţii sanitare în care activează.

Ghidurile clinice pentru obstetrică şi ginecologie sunt mai rigide decât protocoalele clinice, ele fiind realizate de grupuri tehnice de elaborare respectând nivele de dovezi ştiinţifice, tărie a afirmaţiilor, grade de recomandare.

Protocoalele permit un grad mai mare de flexibilitate.

2 SCOP

Scopul ghidului este de a stabili conduita în cazurile de incompatibilitate Rh pentru a contribui la scăderea numărului de paciente izoimunizate pe parcursul sarcinii şi la scăderea mortalităţii şi a complicaţiilor perinatale.

Prezentul Ghid clinic pentru conduita în sarcina cu incompatibilitate în sistemul Rh se adresează personalului de specialitate obstetrică-ginecologie, dar şi personalului medical din alte specialităţi (medicina de familie, neonatologie, hematologie, chirurgi, ATI) ce se confruntă cu problematica abordată.

Prezentul Ghid clinic pentru obstetrică şi ginecologie este elaborat pentru satisfacerea următoarelor deziderate:

- creşterea calităţii unui serviciu medical, a unei proceduri medicale
- referirea la o problemă cu mare impact pentru starea de sănătate sau pentru un indicator specific
- reducerea variaţiilor în practica medicală (cele care nu sunt necesare)
- reducerea unui risc sau eliminarea unei incertitudini terapeutice
- aplicarea evidenţelor în practica medicală; diseminarea unor noutăţi ştiinţifice
- integrarea unor servicii sau proceduri (chiar interdisciplinare)
- creşterea încrederii personalului medical în rezultatul unui act medical
- ghidul constituie un instrument de consens între clinicieni
- ghidul protejează practicianul din punctul de vedere al malpraxisului
- ghidul asigură continuitatea între serviciile oferite de medici şi de asistente
- ghidul permite structurarea documentaţiei medicale
- ghidul permite oferirea unei baze de informaţie pentru analize şi comparaţii
- armonizarea practicii medicale româneşti cu principiile medicale internaţional acceptate

Se prevede ca acest ghid să fie adaptat la nivel local sau regional.

3 METODOLOGIE DE ELABORARE

3.1 Etapele procesului de elaborare

Ca urmare a solicitării Ministerului Sănătăţii Publice de a sprijini procesul de elaborare a ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie, Fondul ONU pentru Populaţie (UNFPA) a organizat în 8 septembrie 2006 la Casa ONU o întâlnire a instituţiilor implicate în elaborarea ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie.

A fost prezentat contextul general în care se desfăşoară procesul de redactare a ghidurilor şi implicarea diferitelor instituţii. În cadrul întâlnirii s-a decis constituirea Grupului Grupului de Coordonare a procesului de elaborare a ghidurilor. A fost de asemenea prezentată metodologia de lucru pentru redactarea ghidurilor, a fost prezentat un plan de lucru şi au fost agreate responsabilităţile pentru fiecare instituţie implicată. A fost aprobată lista de subiecte ale ghidurilor clinice pentru obstetrică-ginecologie şi pentru fiecare ghid au fost aprobaţi coordonatorii Grupurilor Tehnic de Elaborare (GTE) pentru fiecare subiect.

În data de 14 octombrie 2006, în cadrul Congresului Societăţii de Obstetrică şi Ginecologie din România a avut loc o sesiune în cadrul căreia au fost prezentate, discutate în plen şi agreate principiile, metodologia de elaborare şi formatului ghidurilor.

Pentru fiecare ghid, coordonatorul a nominalizat componenţa Grupului Tehnic de Elaborare, incluzând un scriitor şi o echipă de redactare, precum şi un număr de experti externi pentru recenzia ghidului. Pentru facilitarea şi integrarea procesului de elaborare a tuturor ghidurilor a fost contractat un integrator. Toate persoanele implicate în redactarea sau evaluarea ghidurilor au semnat Declaraţii de Interese.

Scriitorii ghidurilor au fost contractaţi şi instruiţi asupra metodologiei redactării ghidurilor, după care au elaborat prima versiune a ghidului, în colaborare cu membrii GTE şi sub conducerea coordonatorului ghidului.

După verificarea ei din punctul de vedere al principiilor, structurii şi formatului acceptat pentru ghiduri şi formatarea ei a rezultat versiunea 2 a ghidului, care a fost trimisă pentru revizia externă la experţii selectaţi. Coordonatorul şi Grupul Tehnic de Elaborare au luat în considerare şi încorporat după caz comentariile şi propunerile de modificare făcute de recenzorii externi şi au redactat versiunea 3 a ghidului.

Această versiune a fost prezentată şi supusă discuţiei detaliate punct cu punct în cadrul unei Întâlniri de Consens care a avut loc la Sinaia în perioada 2 – 4 februarie 2007, cu sprijinul Agenţiei pentru Cooperare şi Dezvoltare a Guvernului Elveţian (SDC) şi a Fondului ONU pentru Populaţie (UNFPA). Participanţii la Întâlnirea de Consens sunt prezentaţi în Anexa 1. Ghidurile au fost dezbătute punct cu punct şi au fost agreate prin consens din punct de vedere al conţinutului tehnic, gradării recomandărilor şi formulării.

Pe parcursul ghidului, prin termenul de medic(ul) se va înţelege medicul de specialitate Obstetrică - Ginecologie, căruia îi este dedicat în principal ghidul clinic. Acolo unde s-a considerat necesar, specialitatea medicului a fost enunţată în clar, pentru a fi evitate confuziile de atribuire a responsabilităţii actului medical.

Evaluarea finala a ghidului a fost efectuată utilizând instrumentul Agree elaborat de Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS). Ghidul a fost aprobat formal de către Comisia Consultativă de Obstetrică şi Ginecologie a Ministerului Sănătăţii Publice, Comisia de Obstetrică şi Ginecologie a Colegiul Medicilor din România şi Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România.

Acest ghid a fost aprobat de Ministerul Sănătăţii Publice prin Ordinul 1524 din 4 decembrie 2009 şi de Colegiul Medicilor prin documentul nr. 3994 din 20 septembrie 2007 şi de Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România în data de 7 august 2007.

3.2 Principii

Ghidul clinic pentru conduita în sarcina cu incompatibilitate în sistemul Rh a fost conceput cu respectarea principilor de elaborare a Ghidurilor clinice pentru obstetrică şi ginecologie aprobate de Grupul de Coordonare a elaborării ghidurilor şi de Societatea de Obstetrică şi Ginecologie din România.

Fiecare recomandare s-a încercat a fi bazată pe dovezi ştiinţifice, iar pentru fiecare afirmaţie a fost furnizată o explicaţie bazată pe nivelul dovezilor şi a fost precizată puterea ştiinţifică (acolo unde există date). Pentru fiecare afirmaţie a fost precizată alăturat tăria afirmaţiei (Standard, Recomandare sau Opţiune) conform definiţiilor din Anexa 2.

3.3 Data reviziei

Acest ghid clinic pentru obstetrică şi ginecologie va fi revizuit în 2009 sau în momentul în care apar dovezi ştiinţifice noi care modifică recomandările făcute.

4 STRUCTURĂ

Acest ghid clinic pentru obstetrică şi ginecologie este structurat în 4 capitole specifice temei abordate:

- Evaluare (aprecierea riscului) şi diagnostic
- Conduită (prevenţie şi tratament)
- Urmărire şi monitorizare
- Aspecte administrative

5 EVALUARE ŞI DIAGNOSTIC

5.1 Evaluarea riscului izoimunizării pe parcursul sarcinii

Standard	Medicul trebuie să indice determinarea grupului sanguin şi a Rh-ului la toate gravidele, în cursul primei vizite prenatale. [1]	**C**
Standard	Medicul trebuie să evalueze posibilitatea existenţei sindromului de izoimunizare Rh la gravida sau parturienta Rh negativă cu partener conceptual Rh pozitiv. [1]	**C**
>Standard	Dacă gravida este Rh negativă, medicul trebuie să indice: [2] – determinarea Rh-ului partenerului conceptual – dozarea anticorpilor anti D la gravidă	**C**
Argumentare	Chiar şi în cazul unei prime sarcini există riscul unei izoimunizări anterioare (avort, sarcină extrauterină, transfuzie etc.). [3-5]	**III**
>>Recomandare	Dacă Rh-ul partenerului conceptual este negativ şi paternitatea e sigură, nu se mai recomandă medicului să indice determinări ulterioare ale anticorpilor anti D, la gravidă [2].	**C**
Recomandare	Se recomandă medicului să indice Testul Coombs indirect, ca metodă pentru determinarea anticorpilor anti D. [2]	**C**
Argumentare	Testul Coombs indirect este considerat metoda cu sensibilitatea cea mai mare în determinarea titrului de anticorpi anti D. [6]	**IV**

6 CONDUITĂ

6.1 Conduita în sarcina cu incompatibilitate în sistem Rh

6.1.1 <u>Conduita în sarcina cu incompatibilitate şi fără izoimunizare în sistem Rh</u>

Recomandare	Dacă Rh-ul partenerului conceptual este pozitiv, şi anticorpii anti-D la gravidă sunt absenţi, determinările ulterioare de anticorpi anti D se recomandă medicului să indice repetarea: [1] – la 20 săptămâni de amenoree – la 28 săptămâni de amenoree – la 36 săptămâni de amenoree	**E**
Recomandare	La 35 săptămâni de amenoree se recomandă medicului să indice şi monitorizare fetală prin alte metode.	**E**
>Opţiune	Pentru monitorizarea fetală medicul poate indica la ≥ 32 săptămâni de amenoree: – Test de nonstress – Profil biofizic – Măsurarea velocităţii sistolice maxime pe artera cerebrală medie prin ecografie Doppler	**E**
Standard	În cazul apariţiei anticorpilor anti Rh (la o pacientă cu sarcina iniţial cu incompatibilitate şi fără izoimunizare în sistem Rh), medicul trebuie să aplice conduita din sarcina cu incompatibilitate şi izoimunizare în sistem Rh. [3, 4] (vezi Cap. 6.1.2)	**C**

Standard	În cazul în care se poate anticipa naşterea prematură (iar sarcina este sub 35 săptămâni de amenoree) medicul trebuie să indice corticoterapie pentru maturarea pulmonară fetală. (vezi Cap. 6.1.2)	**B**
Recomandare	Se recomandă ca medicul să aleagă modalitatea de naştere în funcţie de indicaţiile obstetricale, de situaţia locală şi de vârsta gestaţională.	**E**
Standard	Medicul trebuie să efectueze profilaxia izoimunizării în postpartum. (vezi Cap. 6.2)	**A**

6.1.2 Conduita în sarcina cu incompatibilitate şi izoimunizare în sistem Rh

Standard	Medicul trebuie să indice determinarea titrului anticorpilor anti D la prima vizită prenatală. [1, 2]	**A**
>Standard	Medicul trebuie să indice determinarea titrul anticorpilor anti D, în funcţie de valoarea primei determinări şi a dinamicii titrului de anticorpi. [3-5]	**C**
>>Standard	Dacă la prima examinare titrul anticorpilor anti D este <1/32, medicul trebuie să indice repetarea în dinamică a dozării anticopilor anti Rh: [1-3] – la 20 săptămâni de amenoree apoi, dacă titrul anticorpilor rămâne constant – din 4 în 4 săptămâni până la naştere	**C**
>>Recomandare	Dacă titrul anticorpilor anti D rămâne < 1:32 (15 UI/ml), se recomandă medicului ca sarcina să fie urmărită în continuare prin dozări de anticorpi, până la 32 săptămâni de amenoree. [4]	**C**
>>Standard	Dacă titrul anticorpilor anti D rămâne < 1:32 (15 UI/ml), de la ≥32 săptămâni de amenoree, medicul trebuie să indice ca starea intrauterină a fătului să fie monitorizată şi prin profil biofizic şi test nonstress. [7, 8].	**C**
>>Standard	Dacă la prima examinare titrul anticorpilor anti D este >1/32, medicul trebuie să indice repetarea determinării titrului de anticorpi anti Rh la un interval de 4 săptămâni. [1, 3]	**C**
>>Opţiune	În funcţie de dinamica anticorpilor anti D medicul poate indica determinarea lor mai frecvent.	**E**
>>Recomandare	Se recomandă medicului a urmări sarcina în continuare prin dozări de anticorpi anti D, până la 28 săptămâni de amenoree, la interval de 4 săptămâni, în următoarele situaţii: [5, 6] – Dacă în sarcina actuală titrul anticorpilor anti Rh determinat în dinamică rămâne constant – Daca în sarcina actuală titrul anticorpilor anti Rh determinat în dinamică, creşte la mai puţin de 4 ori faţă de titrul iniţial	**C**
Argumentare	Titrul staţionar sau creşterea la mai puţin de 4 ori faţă de titrul iniţial al anticorpilor anti D sugerează posibilitatea unui făt Rh negativ.	**IV**
>>>Standard	În cazurile incluse în recomandarea precedentă, medicul trebuie să indice evaluarea stării fetale la 28 de săptămâni de amenoree.	**E**

>>>Recomandare	În cazurile incluse în recomandarea precedentă, se recomandă medicului să indice evaluarea stării fetale după 28 de săptămâni de amenoree, individualizat, în funcţie de evoluţia stării fetale şi a titrului de anticorpi anti D.	**E**
Recomandare	Se recomandă medicului reevaluarea stării fetale prin ecografie Doppler la interval de 7 zile, până la termen, dacă: [13, 14] – titrul anticorpilor anti D nu creşte de 4 ori sau mai mult faţă de titrul iniţial şi – ecografia standard, scorul biofizic şi raportul cerebro-placentar nu indică o suferinţă fetală	**C**
Recomandare	Dacă titrul anticorpilor anti D creşte cu mai mult de 4 ori faţă de titrul iniţial, se recomandă medicului să indice evaluarea de urgenţă a stării fătului. (vezi Cap. 7)	**C**
Recomandare	Dacă titrul anticorpilor anti D creşte cu mai mult de 4 ori faţă de titrul iniţial şi velocitatea maximă pe artera cerebrală medie este <1,5 MoM, medicul va recomanda urmărire săptămânală (prin ecografie Doppler) până la cel puţin 37 săptămâni de amenoree. [9-12]	**C**
>Standard	Dacă valoarea velocităţii maxime pe artera cerebrală medie se menţine <1,5 MoM medicul trebuie să indice finalizarea sarcinii la cel puţin 37 săptămâni de amenoree.	**C**
Argumentare	Deoarece beneficiul păstrării sarcinii este mai mic decât riscurile fetale. [9-12]	**IV**
Standard	Dacă velocitatea maximă pe artera cerebrală medie este > 1,5 MoM şi sarcina este peste 35 săptămâni de amenoree medicul trebuie să indice naşterea imediată. [9-12]	**C**
Standard	Dacă valoarea velocităţii maxime pe artera cerebrală medie este > 1,5 MoM şi sarcina este sub 35 săptămâni de amenoree, medicul trebuie să indice corticoterapie pentru maturarea pulmonară fetală. [9-12]	**B**
>Standard	Medicul trebuie să indice următoarele doze de corticosteroizi: – Betamethasonum: două doze i. m. de 12 mg la interval de 24 ore sau – Dexamethasonum: patru doze injectabil i.m. de 6 mg la interval de 12 ore	**B**
Argumentare	Studiile efectuate cu privire la administrarea de corticosteroizi nu au evidenţiat beneficii la administrarea unor doze mai mari sau repetate de corticoterapie. [16, 17]	**IIb**
>Standard	Dacă nu există semne de suferinţă fetală acută, medicul trebuie să indice finalizarea sarcinii după minim 24 ore de la ultima doză de corticoterpie.	**E**
Standard	Medicul trebuie să reevalueze starea fetală în cazul scăderii titrului anticorpilor anti D.	**E**
Argumentare	Scăderea titrului anticorpilor anti D reprezintă în cele mai multe cazuri transferul masiv de anticorpi în circulaţia fetală şi fixarea lor pe eritrocitele fetale.	
Recomandare	Se recomandă ca medicul să aleagă modalitatea de naştere în funcţie de indicaţiile obstetricale, de situaţia locală şi de vârsta gestaţională.	**E**

6.2 Profilaxia izoimunizării in sistem Rh

Standard	Medicul trebuie sa indice profilaxia izoimunizării in sistem Rh, dacă sunt îndeplinite condiţiile, in următoarele cazuri: – avort spontan – avort la cerere [17, 19, 20] – sarcină extrauterină – mola hidatiformă [21-25] – biopsia de vilozităţi coriale – amniocenteză – cordocenteză – deces intrauterin al fătului (trimestrul II sau III de sarcină) [26, 27] – embrioreducţie – traumatism abdominal pe parcursul sarcinii (trimestrul II sau III de sarcină) [26, 27] – versiune cefalică externă – proceduri intrauterine (plasare de şunturi, clampare cordon etc.)	**A**
Standard	Medicul nu trebuie să recomande vaccinarea cu imunoglobulina anti D pentru ameninţarea/iminenţă de avort din trimestrul I în care fătul îşi păstrează viabilitatea.	**C**
Argumentare	Pentru că riscul imunizării este redus. [28, 29]	**IV**
Standard	Pentru o imunoprofilaxie cât mai adecvată, medicul trebuie sa indice ca imunoglobulina anti D sa fie administrată cât mai curând după naştere. [1, 2]	**A**
Argumentare	Momentul naşterii este responsabil pentru aprox. 90% din cazurile de izoimunizare.	**Ib**
>Standard	Medicul trebuie să indice administrarea imunoglobulinei anti D, i.m., în primele 72 de ore după naştere, în cazurile în care sunt îndeplinite următoarele condiţii: [1, 2] – lăuză Rh negativ – nou-născut Rh pozitiv – anticorpi anti D absenţi la mamă	**A**
>>Recomandare	Dacă din diverse motive pacienta nu a fost vaccinată in primele 72 de ore, medicul va recomanda administrarea imunoglobulinei anti D, i.m., în primele 10 zile (max. 28) de la naştere. [1, 2]	**B**
Argumentare	S-a constatat un beneficiu pentru sarcinile următoare, chiar şi în cazurile în care imunoglobulina anti D a fost administrată cu întârziere, faţă de cazurile în care nu s-a administrat deloc. [32-34]	**III**
Standard	Medicul trebuie să nu indice, la pacientele care au deja anticorpi anti D, tratament cu imunoglobulină anti D. [29, 33]	**C**
Opţiune	Medicul poate opta pentru contraindicarea administrării imunoprofilaxiei cu imunoglobulina anti D la pacientele care afirmă că nu mai doresc copii sau la care se practică sterilizare chirurgicală. [35, 36]	**E**
Opţiune	Medicul poate indica o doză dublă/triplă de imunoglobulină anti D i.m. în cazurile în care naşterea a implicat hemoragie materno-fetală masivă.	**B**
Argumentare	Se consideră că 50mcg (250 UI) imunoglobulină anti D administrată exclusiv i.m. asigură protecţie pentru 2,5ml hematii fetale (5ml sânge fetal). [37]	**III**

>Recomandare	În cazurile cu hemoragie maternofetală importantă, se recomandă medicului a indica efectuarea testului Kleihauer-Betke pentru evaluarea necesarului de imunoglobulină anti D administrată exclusiv i.m. [37] (vezi Anexa 3)	**C**
>>Standard	Medicul trebuie să nu indice administrarea unei doze mai mari de 300mcg/24 de ore de imunoglobulină anti D administrată exclusiv i.m.	**E**
>>Opţiune	În cazurile cu hemoragie masivă maternofetală medicul poate recomanda imunoglobulina anti D cu administrare intravenoasă sau intramusculară. (vezi Anexa 3)	**E**

7 URMĂRIRE ŞI MONITORIZARE

Standard	Medicul trebuie să indice urmărirea sarcinilor cu izoimunizare in sistem Rh, prin următoarele investigaţii paraclinice: [1-3] – Dozarea în dinamică a anticorpilor anti D – Explorări ecografice	**B**
Standard	Medicul trebuie să indice efectuarea examenului ecografic obstetrical pentru evaluarea semnelor directe şi indirecte de afectare fetală: [1-3]	**B**
Argumentare	Următoarele modificări depistate ecografic, sunt semne de alarmă, ce impun o atentă urmărire a sarcinii: [4] – grosimea placentei > 4 cm – ILA > 18 – circumferinţa abdominală (apreciază indirect dimensiunea blocului hepato-splenic) – diametrul venei ombilicale > 8 mm	**III**
Standard	Medicul trebuie să indice ca monitorizarea Doppler să completeze ecografia bidimensională, în aprecierea stării intrauterine a fătului şi a gradului de anemie.	**A**
Argumentare	Semnele hidropsului fetal (ascită, efuziuni pleurale, edem cutanat) sunt prezente când hemoglobina fetală este cu cel puţin 7g/dl sub limita normală corespunzătoare vârstei gestaţionale. [5] Măsurarea velocităţii maxime pe artera cerebrală medie este cel mai sensibil parametru predictiv al anemiei fetale. [6-16]	**Ib**
>Recomandare	Se recomandă medicului să indice ca intervalul dintre evaluările ecografice Doppler pentru depistarea anemiei fetale să fie între 7-14 zile, începând de la vârsta gestaţională de 28 de săptămâni, în cazurile cu izoimunizare.	**E**

8 ASPECTE ADMINISTRATIVE

Recomandare	Se recomandă ca fiecare unitate medicală în care se efectuează tratamentul gravidelor cu incompatibilitate în sistemul Rh, să redacteze protocoale proprii bazate pe prezentele standarde.	**E**
Standard	Sarcina cu izoimunizare prin incompatibilitate în sistemul Rh, este o sarcină cu risc şi monitorizarea sarcinii trebuie efectuată de către medicul de specialitate OG, în colaborare multidisciplinară. [1]	**E**
>Standard	Medicul trebuie să îndrume în vederea naşterii, gravidele cu izoimunizare prin incompatibilitate în sistem Rh în sarcina actuală, intr-o maternitate de gradul II-III Matrom. [1]	**E**

Standard	Medicul neonatolog care va prelua nou-născutul trebuie informat de către medicul de specialitate OG, asupra particularităţilor cazului şi în special despre: – nivelul titrului de anticorpi anti D – vârsta gestaţională – tratamente efectuate – complicaţii apărute la sarcinile anterioare	**E**
Standard	Recoltarea sângelui din cordonul ombilical pentru stabilirea Rh-ului copilului trebuie să fie efectuată de către personalul desemnat al sălii de naştere (moaşe, asistente OG) sau al secţiei de neonatologie.	**E**
Standard	Imediat după naştere, medicul trebuie să indice ca unei lăuze cu Rh negativ şi nou-născut Rh pozitiv, să i se determine prezenţa de anticorpi anti D, în vederea îndeplinirii criteriilor de administrare a imunoglobulinei anti D administrată exclusiv i.m.	**E**
Standard	În cazul în care unitatea sanitară nu deţine imunoglobulină anti D, medicul curant OG trebuie să elibereze, în timp util după naştere, o reţetă pacientei, cu prescrierea acestui produs.	**E**
Argumentare	Eliberarea reţetei este necesară pentru ca pacienta să poată procura imunoglobulină anti D din farmacie.	
Standard	Medicul curant OG trebuie să explice pacientei atât necesitatea vaccinării cât şi riscurile la care se expune în cazul în care nu beneficiază de imunoprofilaxie.	**E**
Standard	În foaia de observaţie a pacientei, medicul curant OG trebuie să menţioneze toate aspectele legate de vaccinare: – data şi ora la care a fost efectuată vaccinarea – persoana care a efectuat vaccinarea – semnătura pacientei	**E**
Standard	În cazul în care pacienta refuză vaccinarea, medicul curant OG trebuie să menţioneze în foaia ei de observaţie acest lucru, pacienta asumându-şi răspunderea deplină pentru riscurile posibile.	**E**

9 BIBLIOGRAFIE

Introducere

1. Finn, R, Clarke, CA, Donohoe, WT, et al. Experimental studies on the prevention of Rh haemolytic disease. Br Med J 1961; 5238:1486.
2. Gorman, JG, Freda, VJ, Pollack, W. Intramuscular injection of a new experimental gamma2 globulin preparation containing high levels of anti-Rh antibody as a means of preventing sensitization to Rh. Proc IXth Congress of the International Society of Haematology 1962; 2:545.
3. Chavez, GF, Mulinare, J, Edmonds, LD. Epidemiology of Rh hemolytic disease of the newborn in the United States. JAMA 1991; 265:3270.

Evaluare şi diagnostic

1. ACOG Practice Bulletin No. 75: Management of Alloimmunization. Obstet Gynecol 2006; 108:457
2. James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B. High Risk Pregnancy – Management Options 2005 (14) 302-310.
3. Bowman JM. The Prevention of Rh immunization. Transfus Med Rev 1988: 2:129-150 (Level III)
4. Bergstorm H, Nillsonl, Ryttinger L. Demonstration of Rh antigens in a 38 day old fetus.
5. Medearis, AL, Hensleigh, PA, Parks, DR, Herzenberg, LA. Detection of fetal erythrocytes in maternal blood post partum with the fluorescence-activated cell sorter. Am J Obstet Gynecol 1984; 148:290.
6. Moise KJ Jr, Perkins JT, Sosler SD et al: The predictive value of maternel serum testing for detection of fetal anemia in red blood cell alloimmunization. Am J Obstet Gynecol 1995; 172:1003-1009.

Conduită

1. James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B. High Risk Pregnancy – Management Options 2005 (14) 302-310.
2. ACOG Practice Bulletin No. 75: Management of Alloimmunization. Obstet Gynecol 2006; 108:457
3. Gottval T, Hilden JO: Concentrarion of anti-D antibodies in Rh(D) alloimmunized pregnant women, as a predictor of anemia and/ or hyperbilirubinemia in their newborn infants. Acta Obstet Gynecol 1996; 174: 547-551.
4. Copel JA, Gollin YG, Grannum PA.: Alloimmunization disorders and pregnancy. Semin Perinatol 1991; 15(3): 251-256.
5. International Forum. Laboratory procedures for the prediction of the severity of hemolytic disease of the newborn. Vox Sang 1995; 69: 61-19
6. Nicolaides, KH, Rodeck, CH. Maternal serum anti-D antibody concentration and assessment of rhesus isoimmunisation. BMJ 1992; 304:1155.
7. Chitkara U, Wilkins I, Lynch L. The role of sonography in assesing severity of fetal anemia in the Rh and Kell isoimmunized pregnancies. Obstet Gynecol 1988; 71: 393-398.
8. Iskaros j, Kingdom J, Morrison JJ, Rodeck C. Prospective non-invasive monitoring of pregnancies complicated by red cell alloimmunization. Ultrasound Obstet Gynecol 1998; 11(6): 432-43
9. Brass LM, Pavlakis SG, De Vivo D et. al: Transcranial Doppler measurements of the middle cerebral artery. Effect of hematocrit. Strike 1988; 19: 1466-1469.
10. Mari G, Adrignolo A, Abuhamad AZ, et. al: Diagnosis of fetal anemia with Doppler ultrasound in pregnancy complicated by maternal blood group immunization. Ultrasound Obstet Gynecol 1995; 5: 400-405.
11. Vyas S, Nicolaides KH, Campbell s: Doppler examination of the middle cerebral artery in anemic fetuses. Am J Obstet Gynecol 1990; 162: 1066-1068.
12. Johnson MJ, Kramer WB, Alger LS, et. al: Middle cerebral artery peak velocity and fetal anemia. 17th Annual meeting of Society of Perinatal Obstetricians, Anaheim, CA, Jan 22-25, 1997.
13. Nicolaides KH, Fontanarosa M, Gabbe SG, Rodeck CH: Failure of six ultrasonografic parameters to predict the severity of fetal anemia in Rhesus isoimmunization. Am J Obstet Gynecol 1988; 158:920-926.
14. Frigoletto FD, Greene MF, Benaceraff BR, et al: Ultrasonografic fetal surveillance in the managemnet of the isoimmunized pregnancy. N Eng J Med 1986; 315: 430-432.
15. Jobe, AH, Soll, RF. Choice and dose of corticosteroid for antenatal treatments. Am J Obstet Gynecol 2004; 190:878.
16. Lee, BH, Stoll, BJ, McDonald, SA, Higgins, RD. Adverse neonatal outcomes associated with antenatal dexamethasone versus antenatal betamethasone. Pediatrics 2006; 117:1503.
17. Royal College of Obstetricians and Gynaecologist. Green top guidelines. Anti-D immunoglobulin for Rh prophylaxis. RCOG, London, 2002.
18. Bowman JM. The Prevention of Rh immunization. Transfus Med Rev 1988: 2:129-150 (Level III)
19. Prevention of Rho(D) alloimmunization. American College of Obstetricians and Gynecologists Practice Bulletin No 4 . American College of Obstetricians and Gynecologists, Washington, DC 1999. 889-896

20. Medearis, AL, Hensleigh, PA, Parks, DR, Herzenberg, LA. Detection of fetal erythrocytes in maternal blood post partum with the fluorescence-activated cell sorter. Am J Obstet Gynecol 1984; 148:290.
21. Stewart FH, Burnhill MS, Bozorogi N. Reduced dose of Rh immunoglobulin following first trimester pregnancy termination. Obstet Gynecol 1978; 51: 318-322 (Level II-1)
22. Prince JR. Rh sensitization by hydatiform mole. N Engl J Med 1968; 278:1021 (Level III)
23. Fisher He, Lichtiger B, Cox I. Expression of Rh0 (D) antigen in choriocarcinoma of the uterus in an Rh0(D) negative patient; report of a case. Hum Pathol 1985; 16: 1165-1167 (Level III)
24. van't Veer MB, Overbeeke MA, Geerzen HG, van der Lans SM. The expression of Rh- D factor in human trophoblast. Am J Obstet Gynecol 1984; 150: 1008-1010 (Level III)
25. Goto S, Nishi H, Tomoda Y. Blood group Rh-D factor in human trophoblast determined by immunofluorescent method. Am J Obstet Gynecol 1980; 137: 707-712 (Level III)
26. Morrow CP, Curtin JP. Tumors of the placental trophoblast. In: Synopsis of Gynecologic oncology. %th ed. New York: Churchill Livingstone, 1998: 315-351 (Level III)
27. National Blood Transfusion Service Immunoglobulin Working Party. Recommendations for the use of anti D immunoglobulin. 1991; 137-145 (Level III)
28. American Association of Blood Banks. Tehnical Manual 12th ed. Bethesda, Maryland: American Association of Blood Banks, 1996 (Level III)
29. Royal College of Obstetricians and Gynaecologist. Green top guidelines. Anti-D immunoglobulin for Rh prophylaxis. RCOG, London, 2002.1-6
30. National Institute for Clinical Excellence. Guidelines. Pregnancy — routine anti-D prophylaxis for rhesus negative women (no 41). NICE, London, 2002.1-10
31. Lack of transmission of human immunodeficiency virus through Rho(D) immune globulin (human). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1987; 36:728.
32. Moise, KJ Jr. Management of rhesus alloimmunization in pregnancy. Obstet Gynecol 2002; 100:600.
33. Bowman, JM. Controversies in Rh prophylaxis. Who needs Rh immune globulin and when should it be given? Am J Obstet Gynecol 1985; 151:289.
34. Samson D, Mollison PL. Effect on primary Rh immunization of delayed administration of anti- Rh. Immunology 1975; 28: 349-357 (Level II-1)
35. Gorman JG, Freda Vj. Rh immune globulin is indicated for Rh negative mothers undergoing sterilization. Am J Obstet Gynecol 1972; 112: 868-869 (Level III)
36. Scott Jr, Guy LR. Is Rh immunoglobulin indicated in patients having puerperal sterilization? Obstet Gynecol 1975; 46: 178-180 (Level II-3)
37. Data on file at Ortho-Clinical Diagnostics, Inc. Kumpel BM. Quantification of anti-D and fetomaternal hemorrhage by flow cytometry(editorial). Transfusion 2000;40:6-9.

Urmărire şi monitorizare

1. Nicolaides, KH, Fontanarosa, M, Gabbe, SG, Rodeck, CH. Failure of ultrasonographic parameters to predict the severity of fetal anemia in rhesus alloimmunization. Am J Obstet Gynecol 1988; 158:920.
2. Bahado-Singh, R, Oz, U, Mari, G, et al. Fetal splenic size in anemia due to Rh-alloimmunization. Obstet Gynecol 1998; 92:828.
3. Roberts, AB, Mitchell, JM, Lake, Y, Pattison, NS. Ultrasonographic surveillance in red blood cell alloimmunization. Am J Obstet Gynecol 2001; 184:1251.
4. Pelinescu- Onciul Dimitrie. Ecografia în Obstetrică 1998 (12) 122-124.
5. Nicolaides, KH, Thilaganathan, B, Rodeck, CH, Mibashan, RS. Erythroblastosis and reticulocytosis in anemic fetuses. Am J Obstet Gynecol 1988; 159:1063.
6. Dukler, D, Oepkes, D, Seaward, G, Windrim, R. Noninvasive tests to predict fetal anemia: A study comparing Doppler and ultrasound parameters. Am J Obstet Gynecol 2003; 188:1310.
7. Detti, L, Mari, G, Akiyama, M, Cosmi, E, et al. Longitudinal assessment of the middle cerebral artery peak systolic velocity in healthy fetuses and in fetuses at risk for anemia. Am J Obstet Gynecol 2002; 187:937.
8. Mari, G, for the Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. N Engl J Med 2000; 342:9.
9. Teixeira, JM, Duncan, K, Letsky, E, Fisk, NM. Middle cerebral artery peak systolic velocity in the prediction of fetal anemia. Ultrasound Obstet Gynecol 2000; 15:205.
10. Abdel-Fattah, SA, Soothill, PW, Carroll, SG, Kyle, PM. Noninvasive diagnosis of anemia in hydrops fetalis with the use of middle cerebral artery Doppler velocity. Am J Obstet Gynecol 2001; 185:1411.
11. Zimmerman, R, Carpenter, RJ Jr, Durig, P, Mari, G. Longitudinal measurement of peak systolic velocity in the fetal middle cerebral artery for monitoring pregnancies complicated by red cell alloimmunisation: a prospective multicentre trial with intention-to-treat. BJOG 2002; 109:746.

12. Deren, O, Onderoglu, L. The value of middle cerebral artery systolic velocity for initial and subsequent management in fetal anemia. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2002; 101:26.
13. Scheier, M, Hernandez-Andrade, E, Carmo, A, et al. Prediction of fetal anemia in rhesus disease by measurement of fetal middle cerebral artery peak systolic velocity. Ultrasound Obstet Gynecol 2004; 23:432.
14. Detti, L, Oz, U, Guney, I, et al. Doppler ultrasound velocimetry for timing the second intrauterine transfusion in fetuses with anemia from red cell alloimmunization. Am J Obstet Gynecol 2001; 185:1048.
15. Mari, G. Middle cerebral artery peak systolic velocity for the diagnosis of fetal anemia: the untold story. Ultrasound Obstet Gynecol 2005; 25:323.
16. Oepekes, D, Seaward, PG, Vandenbussche, FP, et al. Doppler ultrasonography compared to amniotic fluid DOD in the prediction of fetal anemia in Rh-alloimmunized pregnancies. N Engl J Med 2006. 355:156.
17. Moise, KJ Jr. Diagnosing hemolytic disease of the fetus--time to put the needles away?. N Engl J Med 2006; 355:192.

Aspecte administrative

1. Craig JS, McClure BG, Tubman TR,: Preventing RhD haemolytic disease of the newborn. Services should be centralised for pregnancies affected by Rh haemolytic disease. Br Med J 1998; 316:1611.

Anexe

Imunoglobulina anti D cu administrare exclusiv i.m.

1. Tabor E. The epidemiology of virus transmission by plasma derivatives: clinical studies verifying the lack of transmission of hepatitis B and C viruses and HIV type 1. Transfusion 1999;39:1160-68
2. Watanabe KK, Busch MP, Schreiber GB, Zuck TF. Evaluation of the safety of Rh Immunoglobulin by monitoring viral markers among Rh-negative female blood donors. Vox Sang 2000;8:1-6.
3. Data on file at Ortho-Clinical Diagnostics, Inc. Kumpel BM. Quantification of anti-D and fetomaternal hemorrhage by flow cytometry(editorial). Transfusion 2000;40:6-9.

Imunoglobulina anti D cu administrare i.m. sau i.v.

1. Gaines AR Acute onset hemoglobinemia and/or hemoglobinuria and sequelae following Rh_o(D) immune globulin intravenous administration in immune thrombocytopenic Purpura patients. *Blood* 15 April 2000, Vol 95, No. 8: 2523-2529.
2. Gaines AR. Disseminated intravascular coagulation associated with acute hemoglobinemia and/or hemoglobinuria following Rh_o(D) immune globulin intravenous administration for immune thrombocytopenic Purpura. *Blood* 2005 Sep 1;106(5):1532-7.
3. CIOMS. Current challenges in Pharmacovigilance: Pragmatic Approaches. Report of CIOMS Working Group V. Geneva 2001. Page 122.
4. Rushin J, Rumsey, DH, Ewing, CA, Sandler, SG. Detection of multiple passively acquired alloantibodies following infusions of IV Rh immune globulins. *Transfusion* Vol. 40, May 2000. [16,17]

Multipli de mediană

1. Mari G, Deter RL, Carpenter RL, et, al : Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assesment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. N Eng J Med 2000; 342: 9-14.

ANEXE

3.1. Grade de recomandare şi nivele ale dovezilor

3.2. Vaccinuri pentru profilaxia izoimunizării Rh

3.3. Valoarea velocităţii sistolice maxime pe artera cerebrală medie în funcţie de vârsta gestaţională şi corelaţia cu MoM

3.1. Grade de recomandare şi nivele ale dovezilor

Tabel 1. Clasificarea tăriei aplicate gradelor de recomandare

Standard	Standardele sunt norme care trebuie aplicate rigid şi trebuie urmate în cvasitotalitatea cazurilor, excepţiile fiind rare şi greu de justificat.
Recomandare	Recomandările prezintă un grad scăzut de flexibilitate, nu au forţa standardelor, iar atunci când nu sunt aplicate, acest lucru trebuie justificat raţional, logic şi documentat.
Opţiune	Opţiunile sunt neutre din punct de vedere a alegerii unei conduite, indicând faptul că mai multe tipuri de intervenţii sunt posibile şi că diferiţi medici pot lua decizii diferite. Ele pot contribui la procesul de instruire şi nu necesită justificare.

Tabel 2. Clasificarea puterii ştiinţifice a gradelor de recomandare

Grad A	Necesită cel puţin un studiu randomizat şi controlat ca parte a unei liste de studii de calitate publicate pe tema acestei recomandări (nivele de dovezi Ia sau Ib).
Grad B	Necesită existenţa unor studii clinice bine controlate, dar nu randomizate, publicate pe tema acestei recomandări (nivele de dovezi IIa, IIb sau III).
Grad C	Necesită dovezi obţinute din rapoarte sau opinii ale unor comitete de experţi sau din experienţa clinică a unor experţi recunoscuţi ca autoritate în domeniu (nivele de dovezi IV). Indică lipsa unor studii clinice de bună calitate aplicabile direct acestei recomandări.
Grad E	Recomandări de bună practică bazate pe experienţa clinică a grupului tehnic de elaborare a acestui ghid.

Tabel 3. Clasificarea nivelelor de dovezi

Nivel Ia	Dovezi obţinute din meta-analiza unor studii randomizate şi controlate.
Nivel Ib	Dovezi obţinute din cel puţin un studiu randomizat şi controlat, bine conceput.
Nivel IIa	Dovezi obţinute din cel puţin un studiu clinic controlat, fără randomizare, bine conceput.
Nivel IIb	Dovezi obţinute din cel puţin un studiu quasi-experimental bine conceput, preferabil de la mai multe centre sau echipe de cercetare.
Nivel III	Dovezi obţinute de la studii descriptive, bine concepute.
Nivel IV	Dovezi obţinute de la comitete de experţi sau experienţă clinică a unor experţi recunoscuţi ca autoritate în domeniu.

3.2. Vaccinuri pentru profilaxia izoimunizării Rh

Imunoglobulina anti D cu administrare exclusiv intramusculară

Doza de 300µg (1500 UI)

Doza de 50µg (250 UI)

Soluţie sterilă injectabilă intramuscular (exclusiv) conţinând imunoglobulină umană (minim 95% anticorpi anti D)

Doza de 300µg (1500 UI) suprimă răspunsul imun pentru 15ml hematii fetale (30ml sânge total)

Doza de 50µg (250 UI) suprimă răspunsul imun pentru 2,5ml hematii fetale (5ml sânge total)

Sunt obţinute prin fracţionarea şi filtrarea plasmei, ceea ce reduce la zero riscul transmiterii infecţiei cu HIV. HVB, HVC

Studiile clinice efectuate dovedesc reducerea incidenţei izoimunizării de la 12-13% la 1-2% prin administrarea vaccinului în primele 72 de ore post partum.

Protocoalele care includ şi administrare antepartum (28, 34 săptămâni de amenoree) indică reducerea şi mai semnificativă a incidenţei izoimunizării la 0,1-0,2%.

Administrarea dozei de 50µg (250 UI) în maxim 3 ore după chiuretaj (pacientă Rh negativ, embrion posibil Rh pozitiv) are o eficienţă dovedită de 100% în prevenirea izoimunizării.

Indicaţii ale administrării:

La paciente Rh negativ:

- în sarcina cu făt posibil Rh pozitiv
- iminenţa de avort
- tratamentul sarcinii ectopice posibil Rh pozitive
- hemoragii antepartum (placenta praevia)
- biopsie de vili corionici
- cordocenteză
- versiune externă
- traumatism abdominal pe parcursul sarcinii (Trim II şi III de sarcină)
- deces intrauterin al fătului
- transfuzie de sânge incompatibil

Doza de 50µg (250 UI) se recomandă pentru sarcinile cu vârsta gestaţională ≤ 13 săptămâni de amenoree.

Contraindicaţii ale administrării vaccinului:

- paciente cu reacţii anafilactice sau sistemice severe la administrarea de imunoglobuline în antecedente

Administrare:

Doza de 300µg (1500 UI) şi doza de 50µg (250 UI) sunt produse pentru administrare intramusculară exclusivă.

Se recomandă administrarea prin injecţie intragluteală.

Nu se utilizează soluţii neclare sau care conţin particule nedizolvate.

Nu trebuie administrat în amestec cu alte produse injectabile.

Se recomandă păstrarea produsului la o temperatura de 2-8oC.

Produsul nu se congelează.

Reacţii adverse:

- la locul injectării poate apărea inflamaţie sau edem
- în unele cazuri vaccinarea poate fi urmată de greaţă, vărsături, cefalee
- nu au fost raportate reacţii cardiovasculare sau de tip alergic-anafilactic

Imunoglobulina anti D cu administrare intravenoasă sau intramusculară

- Soluţie sterilă injectabilă intravenos sau intramuscular conţinând imunoglobulină umană (minim 95% anticorpi anti D) şi 5µg /ml IgA
- se comercializează sub două forme:
  - liofilizată: (conţine 0,1 moli glicină, 0,04 moli clorură de sodiu şi 0.01% polisorbat 80)
  - soluţie: (conţine 10% maltoză, 0,03% polisorbat 80)
- 300µg (1500 UI) suprimă răspunsul imun pentru 17 ml hematii fetale (34 ml sânge total)

Indicaţii ale administrării:

La paciente Rh negativ:

- în sarcina cu făt posibil Rh pozitiv
- iminenţa de avort
- tratamentul sarcinii ectopice posibil Rh pozitive
- hemoragii antepartum (placenta praevia)
- biopsie de vili corionici
- cordocenteză
- versiune externă
- traumatism abdominal pe parcursul sarcinii (Trim II şi III)
- deces intrauterin al fătului
- transfuzie de sânge incompatibil

Reacţii adverse: mai frecvente la administrarea intravenoasă:

- la locul injectării poate apărea inflamaţie sau edem
- în rare cazuri vaccinarea poate fi urmată de greaţă, vărsături, cefalee, ameţeală, febră, frisoane, mialgii, artralgii, astenie, diaree
- nu au fost raportate reacţii cardiovasculare sau de tip alergic-anafilactic

Produsul liofilizat pentru administrarea intravenoasă sau intramusculară trebuie reconstituit:

Cantitatea de Imunoglobulina anti D administrată i.v. sau i.m.	**Cantitatea de soluţie necesară**
Administrare intravenoasă	
120µg (600 UI)	2,5ml
300µg (1500 UI)	2,5ml
1000µg (5000 UI)	8,5ml
Administrare intramusculară	
120µg (600 UI)	1,25ml
300µg (1500 UI)	1,25ml
1000µg (5000 UI)	8,5ml

Se recomandă ca administrarea intramusculară a dozei de 1000µg (5000 UI) să se facă în minim două zone musculare diferite.

A nu se agita după preparare!

Produsul reconstituit trebuie folosit în maxim 24 ore.

Indicaţii şi doze recomandate de Imunoglobulina anti D administrată i.v. sau i.m.:

Indicaţia	**Administrare i.m. sau i.v.**
28 de săptămâni de sarcină	300µg (1500 UI)
În primele 72 ore postpartum	120µg (600 UI)
Iminenţă de avort-naştere prematură cu sângerare	300µg (1500 UI)
Amniocenteză/Biopsie de vili corionici la ≤ 34 săptămâni de amenoree	300µg (1500 UI)
Amniocenteză/Biopsie de vili corionici/alte proceduri obstetricale la ≤ 34 săptămâni amenoree	120µg (600 UI)

În cazul transfuziei de sânge incompatibil se indică:

Calea de administrare	**Doza de Imunoglobulina anti D administrată i.v. sau i.m.:**	
	Transfuzie cu sânge total Rh pozitiv	Transfuzie cu masă eritrocitară Rh pozitiv
Intravenos	9µg (45 UI)/ml sânge	19µg (90 UI)/ml hematii
Intramuscular	12µg (60 UI)/ml sânge	24µg (120 UI)/ml hematii

Se pot administra maxim 600µg (3000 UI)/8 ore intravenos până la atingerea dozei totale necesare.

Se pot administra maxim 1200µg (6000 UI)/12 ore intramuscular până la atingerea dozei totale necesare.

3.3. Valoarea Velocităţii sistolice maxime pe artera cerebrală medie în funcţie de vârsta gestaţională şi corelaţia cu MoM

Vârsta gestaţională (săptămâni)	**Valoarea velocităţii sistolice maxime pe artera cerebrală medie**				
	Multipli de median (MoM)				
	1	1.3	**1.5**	1.7	2
15	20	26	**30**	34	40
16	21	27	**32**	36	42
17	22	29	**33**	37	44
18	23	30	**35**	39	46
19	24	31	**36**	41	48
20	25	33	**38**	43	50
21	26	34	**39**	44	52
22	28	36	**42**	48	56
23	29	38	**44**	49	58
24	30	39	**45**	51	60
25	32	42	**48**	54	64
26	33	43	**50**	56	66
27	35	46	**53**	60	70
28	37	48	**56**	63	74
29	38	49	**57**	65	76
30	40	52	**60**	68	80
31	42	55	**63**	71	84
32	44	57	**66**	75	88
33	46	60	**69**	78	92
34	48	62	**72**	82	96
35	50	65	**75**	85	100
36	53	69	**80**	90	106
37	55	72	**83**	94	110
38	58	75	**87**	99	116
39	61	79	**92**	104	122
40	63	82	**95**	107	126